

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-188628

⑤ Int. Cl.⁴ A 61 K 33/06 7/00 33/06 47/00 33/06 45/06
 識別記号 ADB ADC ABE 302
 庁内整理番号 7252-4C 7306-4C N-6742-4C
 ④ 公開 昭和63年(1988)8月4日
 7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 皮膚外用剤

⑮ 特 願 昭62-20163

⑯ 出 願 昭62(1987)1月30日

⑰ 発 明 者 熊 谷 重 則 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑱ 発 明 者 福 田 実 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑲ 発 明 者 大 野 和 久 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑳ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

明 細 書

1. 発明の名称

皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

ハイドロキシアパタイト粉末と、抗炎症剤および/または角質剥離剤とを配合することを特徴とする皮膚外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は皮膚外用剤に関する。更に詳しくは、本発明はニキビの予防、治療、処置に優れた効果のある皮膚外用剤（例えば化粧品、医薬部外品、医薬品など）に関する。

〔従来の技術〕

ニキビは主として思春期に発現する皮膚疾患で、病名を尋常性ざ瘡といい、臨床的には「毛嚢脂腺系を中心に毛孔におこる慢性の炎症性変化」と定義されている。

ニキビの原因は現在まだ明らかではなく、種々の要因が複雑にからみあっている皮膚疾患ではあ

るが一般には、皮膚分泌過剰、毛嚢角化、毛嚢内細菌が重要な役割を果たしていると考えられている。従って、ニキビ治療の外用剤として、各要因に対応して皮膚分泌抑制剤および抗菌剤を配合したクリーム、軟膏が一般に多様されている。

しかし、既存の各種薬剤を配合したニキビ治療剤には種々の欠点があった。たとえば、皮膚分泌抑制剤であるエチニルエストラジオールは表皮の生長を抑制し、脂腺の分泌を減少させるものであるが、ホルモン剤が引き起こす副作用は思春期の男女にとって好ましいものではない。また、たとえばイオウ、ヒノキチオール、感光素-201号およびレゾルシン等の抗菌剤は、皮膚常在のニキビ菌であるプロピオニバクテリウムアクネスに対して、試験管内では極めて高い抗菌力を発揮しても、実際にクリーム、軟膏に配合してニキビ治療に用いると期待した治療効果を発揮しないのがほとんどである。

〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明者らは、従来の抗炎症剤あるいは角質剥

離剤の効果を皮膚上で増大させ、特にニキビの予防、治療、処置に有効に働く化合物を研究していたところ、ハイドロキシアパタイト粉末と、たとえばグリチルリチン酸、アラントインなどの抗炎症剤、あるいはサリチル酸、レゾルシン等の角質剥離剤とを配合することを特徴とする皮膚外用剤が、この目的を達成できることを見いだし、本発明を完成した。

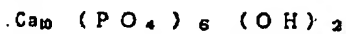
〔問題点を解決するための手段〕

すなわち本発明はハイドロキシアパタイト粉末と、抗炎症剤および／または角質剥離剤とを配合することを特徴とする皮膚外用剤である。

かかる皮膚外用剤は特にニキビの予防、治療、処置に有効である。

以下本発明の構成について詳述する。

本発明において使用されるハイドロキシアパタイトは鉱物名で、その化学式は以下の通りである。脊椎動物の骨格を構成する無機成分としても知られている。



に％という)、好ましくは、0.5～50重量％である。

一方、本発明に用いられる抗炎症剤としてはグリチルレチン酸、グリチルリチン酸、アラントイン、イブシロンアミノカプロン酸、フルフェナム酸ブチル、アズレン、カンファー、塩化亜鉛、亜鉛華、メントール、インドメタシン、イブプロフェン、ニコニコール、メフェナム酸ならびにそれらの誘導体等が挙げられる。とくにグリチルリチン酸、アラントイン、インドメタシンが好ましい。

本発明においては、これらの抗炎症剤から選ばれた任意の1種または2種以上が用いられる。配合量としては0.001％以上20％以下であるが、好ましくは、0.01％以上10％以下である。

また、本発明において用いられる角質剥離剤としてはイオウ、サリチル酸、レゾルシン、チオキソロン、ジベンゾチオフェンおよびそれらの誘導体等が挙げられる。

本発明においては、これらの角質剥離剤から選ばれた任意の1種または2種以上が用いられる。

天然に産するアパタイト鉱物はほとんどがフッ素アパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ であるため、通常ハイドロキシアパタイト粉末は、例えば以下のような湿式法あるいは乾式法によって合成される。湿式法による合成の一例を挙げれば、水酸化カルシウムとリン酸を水溶液中で室温から60℃程度の温度で反応させてハイドロキシアパタイト粉末を得る。一方、乾式法による合成の一例を挙げると、炭酸カルシウムとリン酸カルシウムを空気中あるいは水蒸気雰囲気中で例えば900～1200℃の高温下で固相反応によりハイドロキシアパタイト粉末を得る。微粒子状のハイドロキシアパタイト粉末が要求される場合には湿式法による合成を用いるのが好ましい。

本発明に使用されるハイドロキシアパタイト粉末の平均粒子径は0.01～100μmの範囲であるが更に好ましくは10μm以下である。

本発明に用いられるハイドロキシアパタイト粉末の配合量には特に限定はないが、一般には粉末系皮膚外用剤全量中に0.1～50重量％(以下、単

配合量としてはおよそ0.01％以上20％以下である。

本発明の皮膚外用剤には、上記の必須構成成分に加えてヒノキチオール、トリクロサン、トリクロロカルバニリド、クロルヘキシジン塩酸塩、クロルヘキシジンクルコンサン塩、ハロカルバン、クロロフェネシン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化リゾチーム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、イソプロピルメチルフェノール、安息香酸、感光薬201号、チモール、ヘキサクロロフェン、ベルベリン、チオキソロンおよびそれらの誘導体などの抗菌剤、亜鉛およびその化合物、乳酸等の薬剤や、および剤形によっても異なるが、油分、ワックス、体質顔料、樹脂粉末、界面活性剤、水、エタノール、保湿剤、増粘剤、香料、色素等を本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

本発明の皮膚外用剤の剤形は、クリーム、軟膏、ローション、トニック、粉末等外皮に適用できる性状のものであればいずれでも良い。

〔発明の効果〕

本発明の皮膚外用剤はニキビの予防、治療、処
理に優れた効果を示す。その作用機序は明らかで
はないが、肌荒れやニキビの炎症の原因となる皮
脂の老廃物すなわち酸化劣化によって生ずる種々
の過酸化脂質をハイドロキシアパタイト粉末が吸
着し、同時に抗炎症剤が皮膚に非常によく浸透し、
ホルモン様作用を全く与えずに効果を発揮するた
めと考えられる。

〔実施例〕

以下に本発明の実施例をあげ、その効果を詳細
に説明するが、本発明の技術的範囲をこれらの実
施例に限定するものではないことはいうまでもない。
なお、配合量は重量%である。

(以下 余 白)

実施例 3 粉末化粧水

成分

(1) ソルビトール (70%)	3.0%
(2) グリセリン	5.0
(3) レゾルシン	0.02
(4) 精製水	75.2
(5) アラントイン	0.18
(6) POE (※) 硬化ヒマシ油誘導体	0.5
(7) エタノール	12.0
(8) 香料	0.1
(9) イオウ	1.0
(10) ハイドロキシアパタイト	3.0

※ POE ; ポリオキシエチレン、以下同じ。

(製法) (1)~(4)を混合溶解し、それに(5)から(8)を
混合溶解した溶液を加える。この中に(9)、(10)を添
加して分散し、粉末化粧水を得た。

(以下 余 白)

実施例 1 : 粉末状皮膚外用剤

成分

(1) タルク	49.8%
(2) ハイドロキシアパタイト	50.0
(3) グリチルレチン酸ステアリルエステル	0.2

(製法) 成分(1)~(3)をブレンダーでよく攪拌混合
し、粉末状皮膚外用剤を得た。

実施例 2 : 粉末状皮膚外用剤

成分

(1) タルク	78.8%
(2) 炭酸カルシウム	19.0
(3) でんぷん	0.5
(4) ハイドロキシアパタイト	0.5
(5) サリチル酸	0.5
(6) 亜鉛華	0.5
(7) 香料	0.2

(製法) 成分(1)~(6)をブレンダーでよく攪拌混合
しながら成分(7)を均一に噴霧し、粉末状皮膚外用
剤を得た。

実施例 4 軟膏

成分

(1) 固形パラフィン	8.0 %
(2) スクワラン	6.7
(3) ワセリン	67.0
(4) トリクロサン	0.1
(5) グリチルリチン酸	1.0
(6) サリチル酸	2.0
(7) ハイドロキシアパタイト	15.0
(8) 香料	0.2

(製法) (1)~(8)および(10)を80℃に加熱下で溶解し
これに(9)を添加して分散後、攪拌冷却を行ない軟
膏を得た。

(以下 余 白)

実施例5 クリーム

成分

1 セトステアリルアルコール	3.5%
2 スクワラン	20.0
3 ミツロウ	3.0
4 ラノリン	5.0
5 グリチルレチン酸	1.0
6 イオウ	2.0
7 POB (20モル) ソルビタンモノオレート	2.0
8 ステアリン酸モノグリセリド	2.0
9 エチルパラベン	0.2
10 香料	0.2
11 精製水	46.1
12 1,3-ブチレングリコール	5.0
13 グリセリン	5.0
14 ハイドロキシアパタイト	5.0

(製法) 1~5および7~10を過熱溶解し、6を分散する。(油相) 11~13を溶解し、14を分散する。(水相) 水相を75℃に加温し、油相を添加してホモミキサー処理により乳化後、冷却してクリー

ムを得た。

次に実施例4の軟膏と、対象外用剤として実施例4からハイドロキシアパタイトを除去したもの(比較例1)および実施例4からグリチルレチン酸およびサリチル酸を除去したもの(比較例2)を用いて、実使用テストによる効果の確認を行った。

(テスト方法)

ニキビに悩む被験者30人に対し、

症例№1~10に対し実施例4

症例№11~20に対し比較例1

症例№21~30に対し比較例2を1ヵ月間使用させた。

(使用方法)

化粧石鹸を用いて顔面をよく洗浄した後、皮膚の上のみに、前記した軟膏の皮膚外用剤を1日に1~3回塗布せしめた。

(観察項目および観察日)

面皰、丘疹、膿疱の3症状について観察し、その個々の所見の程度を総合して尋常性ざ瘡の重篤

度を、重症、中等症、軽症の3段階に分けた。経過観察は、治療前、治療1週間後、2週間後、3週間後、4週間後の各回に行った。

(全般改善度)

使用前に比較して使用薬剤による症状の改善度を著しく軽快(3+)、かなり軽快(2+)、やや軽快(+)、不変(±)、増悪(-)の5段階に分けた。

(有用性)

全般改善度から、きわめて有用(3+)、かなり有用(2+)、やや有用(+)、無効(±)と判定した。

(以下余白)

(結果)

症 例 番 号	年 齢	性	重 篤 度	全 般 改 善 度				有 用 性
				1	2	3	4	
1	23	女	軽	+	+	2+	2+	2+
2	26	女	重	+	2+	2+	3+	3+
3	25	女	中	+	2+	2+	2+	2+
4	25	女	中	+	2+	2+	2+	2+
5	17	女	軽	+	+	2+	2+	2+
6	26	女	中	+	2+	2+	3+	3+
7	15	男	中	+	+	+	+	+
8	20	女	重	2+	2+	3+	3+	3+
9	22	女	中	±	+	+	+	+
10	27	男	中	±	+	+	+	+
11	26	女	中	2+	2+	2+	2+	2+
12	23	男	中	±	-	±	±	±
13	28	女	中	+	+	+	+	+
14	22	女	中	+	+	+	+	+
15	22	女	中	+	+	+	+	+
16	20	男	中	+	±	±	±	±
17	21	女	中	+	+	+	+	+
18	22	女	中	±	+	2+	2+	2+
19	24	女	中	±	±	±	±	±
20	27	女	中	+	+	2+	2+	2+
21	22	女	中	±	±	±	±	±
22	27	女	中	+	+	+	+	+
23	18	女	中	+	+	+	+	+
24	15	女	中	+	+	+	+	+
25	20	女	中	+	±	±	±	±
26	24	女	軽	2+	2+	2+	2+	2+
27	20	女	中	±	±	±	±	±
28	19	女	中	+	+	2+	2+	2+
29	19	女	重	±	±	±	±	±
30	18	女	中	+	+	+	+	+

手続補正書 (自発)

昭和62年3月2日

特許庁長官 黒田明雄殿

実使用テストの結果は、比較例1使用者10名中2+ (かなり有用) 3名、+ (やや有用) 4名、± (無効) が3名、比較例2使用者10名中、2+ (かなり有用) 2名、+ (やや有用) 4名、± (無効) 4名であったのに対し、実施例4使用者10名中3+ (さわめて有用) 3名、2+ (かなり有用) 4名、+ (やや有用) 3名であり、本発明の皮膚外用剤のニキビ治療効果が立証された。

特許出願人 株式会社 資 生 堂

1. 事件の表示

昭和62年特許願第20183号

2. 発明の名称

皮膚外用剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区銀座4丁目5番5号

名称 (185)株式会社資生堂

代表者 大塚 昌雄

4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

5. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第19行目～第20行目「粉末系皮膚外用剤」とあるを、「皮膚外用剤」と補正します。

(2) 明細書第6頁第11行目「それらの誘導体などの」とあるを、「それらの誘導体、ピシフェリン酸およびその類縁体などの」と補正します。

以上

DIALOG(R) File 351: Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007626557

WPI Acc No: 1988-260489/ 198837

XRAM Acc No: C88-116006

Skin external compsn. - contg. hydroxyapatite powder, antiinflammatory medicine and/or keratolytic agent

Patent Assignee: SHISEIDO CO LTD (SHIS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63188628	A	19880804	JP 8720163	A	19870130	198837 B
JP 2640101	B2	19970813	JP 8720163	A	19870130	199737

Priority Applications (No Type Date): JP 8720163 A 19870130

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

JP 63188628	A		5		
-------------	---	--	---	--	--

JP 2640101	B2		5		Previous Publ. patent JP 63188628
------------	----	--	---	--	-----------------------------------

Abstract (Basic): JP 63188628 A

Compsn. contains hydroxyapatite powder, an antiinflammatory medicine and/or a kerato-detaching agent.

Hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ is produced from $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and phosphoric acid in a soln. at 60 deg. C. Pref. mean particle size of hydroxyapatite powder is below 10 microns. Pref. content of hydroxyapatite in the compsn. is 0.5-50 wt.%. Usable antiinflammatory medicines are glycyrrhizinic acid, allantoin, epsilon-aminocaproic acid, flufenamate butyl, camphor, menthol, indomethacin, ibuprofen piconol, mefenamic acid, etc.

USE/ADVANTAGE - This compsn. acts on acne vulgaris probably by adsorption of peroxidated lipid by hydroxyapatite and by good permeation of antiinflammatory medicine into the skin.

0/0

Title Terms: SKIN; EXTERNAL; COMPOSITION; CONTAIN; HYDROXY; APATITE; POWDER ; ANTIINFLAMMATORY; MEDICINE; KERATOLYTIC; AGENT

Derwent Class: B07; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/00

International Patent Class (Additional): A61K-033/06; A61K-045/06;

A61K-047/00

File Segment: CPI